Aus der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Allerheiligen zu Breslau.
(Primärarzt Professor Dr. Ercklentz.)

Beiträge zur Purpurafrage.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

bei der

Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Josef Oles,
Volontärarzt.

Breslau 1925.
Druck: Buchdruckerei Alwin Kah, Schmiedeberg i. Rsgb.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. Ercklentz.

R UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen
lieben Eltern.

Durch Beobachtungen und Untersuchungen, welche zuerst Aschoff im Jahre 1893 ausgeführt hat, konnte gezeigt werden, daß unter gewissen Umständen nicht nur die unreifen Vorstufen von Leucocyten und Erythrozyten aus dem Knochenmark ins strömende Blut ausgeschwemmt werden, sondern auch der dritte charakteristische Bestandteil des myeloischen Gewebes, die Riesenzellen des Knochenmarks, die sogenannten Megakaryozyten, welche, wie zuerst Wright nachwies, die Mutterzellen der Blutplättchen sind.

Die Blutplättchen wurden schon im Jahre 1844 von Donné beschrieben und damals als „globulins" bezeichnet. Bald nach ihm folgte Bizzozero mit seinen eingehenden Studien über die Plättchen.

Die Ansichten über die Entstehung dieser Plättchen gehen sehr auseinander. Nach Bizzozero, Laker, Achard und Aynaud stellen sie selbständige Gebilde dar, die ihren Ursprung in keiner der bekannten Zellen haben. Gestützt wurde diese Theorie besonders durch die Morawitz'schen Ergebnisse, der ausschließlich in den Blutplättchen die Thrombokinase fand (Thrombogen im Plasma). Auch Port und Akiyama schlossen sich dieser Ansicht an. Für die Abstammung der Plättchen aus den Leucozyten sprechen Schmidt, Howell, Lilienfeld u. a. Diese Theorie aber, wie auch die vorige, dürfte heute von keiner Seite mehr aufrecht erhalten werden. Eine andere, die Entstehung aus den Erythrozyten wird von Arnold verfochten, in erster Zeit auch von Weidenreich und Schwalbe. Von ihnen werden die Plättchen als Zerfalls- oder Degenerationsprodukte der roten Blutkörperchen aufgefaßt, die bei doppelt unterbundenen Gefäßen beobachtet wurden, bezw. direkte Abschnürung bei Conservierung in Hollundermark. Eine weitere Theorie ist die Nukleoidtheorie nach Pappenheim, Hirschfeld und V. Schilling, welche in den Erythrozyten kernähnliche endoglobuläre Körperchen (Nukleoide) annahmen und auch mit Hilfe besonderer Methoden ge-

funden zu haben glaubten. Ja sogar will Pappenheim im Erythroblasten den Uebergang vom Kern zum Plättchen beobachtet haben. Bei Nachuntersuchungen erwiesen sich aber die Nukleoide Pappenheims als aufgelagerte Blutplättchen. In letzter Zeit ist es besonders Schilling, der immer wieder die Erythrogenese der Blutplättchen durch Abschnürung kernartiger Gebilde auf Grund von Befunden vertritt, die er mit seiner Schnellfixierung erhält. Brieger hat Schillings Beobachtungen am nativen Blutpräparat bei Dunkelfeldbeleuchtung und die Resultate der Beobachtung des strömenden Blutes in den kleinen Mesenterialgefäßen des Meerschweinchens als durchaus ungeeignet zur Klärung der Blutplättchenfrage bezeichnet. Nach Brieger liegen dann wohl Plättchen in enger Verbindung mit den Roten, jedoch erscheint ein Daraufgeschobensein wahrscheinlicher als ein Darin-Enthaltensein. Jegliche typische Struktur und Lagerung wird vermißt.

Wright hat durch ausgedehnte vergleichend-morphologische Studien an Blutkörperchen einer großen Reihe von Tieren alle früheren Theorien über die Entstehung der Blutplättchen als unhaltbar und irrtümlich erwiesen. Mit Hilfe einer Methode, welche er zur Färbung von Ausstrichpräparaten von Blut nach der Leishmannschen Methode angab, die die sogenannte Romanowskysche polychrome Färbung gibt, war er in der Lage, die Blutplättchen im fixierten Gewebs- und Organschnitt charakteristisch zu färben, so daß sie positiv erkannt und deutlich von anderen histologischen Elementen unterschieden werden konnten. Nach eingehenden Studien der Schnitte von Knochenmark und anderen Geweben, in denen die Blutplättchen in dieser Art gefärbt worden waren, kam er zu der Ueberzeugung, daß die Plättchen abgeschnürte Teile des Cytoplasmas jener Riesenzellen des Knochenmarks und der Milz sind, welche von Howell Megakaryozyten zum Unterschiede von den vielkernigen Riesenzellen des Marks, den sogenannten Osteoklasten oder Polykaryozyten, genannt worden sind.

Nach ihm bieten an den Schnitten die Blutplättchen folgende Charakteristika: sie erscheinen als kleine Körperchen mit im allgemeinen rundlicher Begrenzung; ihr Durchmesser ist von verschiedener Größe, gewöhnlich jedoch kleiner als der eines roten Blutkörperchens. In der Mitte eines jeden Plättchens befindet sich eine Anhäufung von mehr oder weniger zusammengeballten kleinen Granulas von roter bis violetter Farbe; man findet dieselben mitunter

derartig eng aneinander gedrängt und dunkelfarbig vor, daß sie eine opake, homogene, scharf begrenzte Masse bilden, die einem Kern sehr ähnelt. Der periphere Teil des Blutplättchens ist durchscheinend, blau gefärbt und weist gewöhnlich am Rande Einkerbungen und kurze, unregelmäßig geformte Vorsprünge auf, sodaß der Umriß unregelmäßig gezackt erscheint. Mitunter ist jedoch letzterer auch glatt. Wright unterscheidet somit im Blutplättchen zwei Teile, nämlich eine gekörnte, rote bis violette Central- und eine homogene, hyaline, blau gefärbte Randportion. Der Durchmesser der ersteren übertrifft gewöhnlich die Weite der letzteren. Die Riesenzellen bestehen zum größten Teil aus dem Cytoplasma, welches den mittleren und auch größeren Teil der Zellen bildet und mit eng aneinanderliegenden kleinen, rot bis violetten Körnchen angefüllt ist, die in der Mehrzahl denen der Zentralpartie der Blutplättchen gleichen; die Peripherie dagegen ist hyalin blau gefärbt. Die meisten Riesenzellen besitzen sphärische Formen, die Minderheit zeigt Formen von großer Mannigfaltigkeit und Unregelmäßigkeit, die durch Fortsatz- und pseudopodienartige Bildungen von wechselnder Länge, Form und Breite hervorgehen und einer Amoebe in aktiver Bewegung gleichen.

Ein anderes Bild bieten die Megakaryozyten. Seeliger fand unter pathologischen Verhältnissen (Thrombopenie) Megakaryozyten mit gebuchtetem, oft zerfallendem Kern mit Vakuolen und reichlich Nukleolen, das Protoplasma meist hyalin, schlechter färbbar als in der Norm, mitunter eine streifige bis fein filamentöse Struktur ohne Granula. Bei der Thrombopenie ist also die überwiegende Mehrzahl von Megakaryozyten frei von plättchenbildender Substanz im Gegensatz zum gesunden Knochenmark. Bei der Aleukie sind Megakaryozyten im Knochenmark selten zu finden. Die wenigen zeigen nach Seeliger jedoch bemerkenswerter Weise durchweg normale Granulierung, sind also sehr wohl imstande, Plättchen zu produzieren, aber nicht genügende Mengen. Die geringe Anzahl ist entweder durch primäre Vernichtung der Riesenzellen oder sekundär durch Verdrängung infolge Wucherung anderen Gewebes bedingt.

Daher lassen sich für die Plättchenverringerung aetiologisch folgende Ansichten gegenüberstellen: Bei der essentiellen Thrombopenie sind die stark vermehrten oder an Zahl normalen, aber nicht funktionstüchtigen, nämlich granulafreien Megakaryozyten nicht imstande, normale Plättchenmengen zu bilden. Bei der symptomatischen

Thrombopenie (Aleukie, Leukaemie, Benzolvergiftung u. s.w.) können infolge minimaler Bildung normal funktionierender Megakaryozyten nur wenig Thrombozyten entstehen. Bei der thrombolytischen Purpura dagegen nimmt Kaznelson eine vermehrte Zerstörung von Blutplättchen in der Milz an, was später noch zu erwähnen sein wird; bei der Anaphylaxie werden sie in den Lungen- u. s. w. Kapillaren zerklumpt und dem übrigen peripheren Blut entzogen.

Zur Zählung der Blutplättchen werden bis in letzter Zeit immer wieder neue Methoden angegeben, die doch verschiedene Nachteile und Fehlerquellen aufweisen. Als einigermaßen einwandsfrei hat sich die Methode von Sahli-Fonio erwiesen. Sie gestattet ein sehr exaktes Arbeiten, da die Plättchen in der Magnesiumsulfatlösung gut konserviert und nicht, wie in den gewöhnlichen Präparaten; zu Häufchen agglutiniert werden. Das gut gefärbte Ausstrichpräparat läßt im Gegensatz zu den früheren Zählkammermethoden nie im Zweifel, was als Blutplättchen, was als Erythrozyten- oder Leukozytentrümmer zu bezeichnen ist. Ferner finden sich alle Plättchen in ein und derselben Ebene und das lästige Absuchen der verschiedenen Höhen der Zählkammer fällt weg. Die Methode von Sahli-Fonio ist etwa folgende: Auf die gereinigte Fingerkuppe wird ein Tropfen einer 14 proc. Magnesiumsulfatlösung gebracht und nun durch den Tropfen mit dem Franke'schen Schnepper durchgestochen. Der austretende Blutstropfen wird mit einem Glasstab mit der Magnesiumsulfatlösung gründlich gemischt und dann in gewohnter Weise auf einem Objektträger ein trockenes Ausstrichpräparat hergestellt. Darauf wird die Fingerkuppe gereinigt und ein frisch hervortretender Tropfen in einer der üblichen Mischpipetten aufgefangen, mit Hayem'scher Lösung verdünnt und zur Zählung der roten Blutkörperchen in der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer verwendet. Die trockenen Ausstriche werden nach der Pappenheim'schen Methode gefärbt, mit May-Grünwald und Giemsa-Romanowsky. Man zählt nun tausend bis zweitausend Erythrozyten und die auf diese entfallende Zahl der Blutplättchen. Aus der in der Zählkammer ermittelten Erythrozytenzahl läßt sich dann die absolute Plättchenzahl leicht berechnen. Wichtig ist die erythro-relative Zahl (Schilling) 30—50 ‰.

Von Spitz wurde eine ziemlich langwierige, aber doch genaue Methode in der Zählkammer angegeben und an der hiesigen Universitätsklinik von Frank wegen ihrer Zuverlässigkeit und zur Kontrolle den anderen Methoden

gegenüber viel verwendet, Spitz berechnet die Zahl der Blutplättchen durch direkte Zählung im Zitratplasma unter Abrechnung des Erythrozytenvolums, das sich annähernd richtig aus dem Färbeindex ergibt. Die Technik ist etwa folgende: Fingerbeerenblut wird in der Leukozytenzählpipette bis Marke 1, Natr. citric. 1,5% bis Marke 11 nachgesogen. Nach dem Schütteln wird die Blutmischung in ein Spitzgläschen (in der Flamme ausgezogenes Reagensglas) von 5 cm Länge ausgeblasen und 2—8 Stunden ruhig hingestellt. Das dann klar abgesetzte Blutplasma enthält sämtliche Blutplättchen in schwelender Aufschwemmung. Man überträgt einen Tropfen mit der Zählpipette in die Thoma-Zeiss-Kammer, läßt eine halbe Stunde absetzen, zählt etwa zwanzig kleine Quadrate, die nur die Blutplättchen zeigen, berechnet den Durchschnitt und multipliziert mit viertausend. Nach den mitgeteilten Berechnungen ist das Volumen eines einzelnen Erythrozyten ziemlich genau korrespondierend mit seinem Färbeindex; einem Index von 0,7 entspricht z. B. ein Volum von 70 m 3 = 0,000000070 cmm. Man multipliziert also die Zahl der Erythrozyten mit dem Index, z. B. 3000000 × 0,000000070 = 0,21 ccm Erythrozytengesamtvolumen. Hieraus ergibt sich das Plasmavolumen = 1 cmm — 0,21 cmm = 0,79 cmm. Wurden z. B. 400000 Thrombozyten im Citratplasma bestimmt, so ergibt sich der Wert im Gesamtblut auf 400000 × 0,79 = 316000 Thrombozyten. Die Fehler durch pathologische Erythrozytenvolumina sollen selbst in extremen Fällen nach Vergleich mit Haematokritbestimmung sehr gering sein. Bei sehr hohen Leukocytenzahlen kann man diese mit 3 multipliziert und auf 100000 abgerundet den Erythrozytenzahlen für das Gesamt-Volumen zurechnen.

Eine ganz besondere Rolle spielen die Blutplättchen bei den hämorrhagischen Diathesen, d. h. bei Krankheitszuständen, die mit Blutungen ohne erkennbare anatomische Grundlage einhergehen. Hier steht vor allem eine bedeutende Erniedrigung in der Zahl der Blutplättchen im Vordergrund (Hayem, Duke, Frank). Die überragende Bedeutung dieses Momentes für die Pathogenese der Blutungen wird uns immer klarer und wird auch von zahlreichen Autoren anerkannt. Nur in jüngster Zeit hat Klinger seine Stimme gegen diese Ansicht erhoben — neuerdings selbst Frank — und Blutungstendenz und Thrombopenie höchstens als Parallelerscheinungen erklärt, die miteinander in nur indirektem Zusammenhange stehen.

Hayem's und Denys's Lehre über die Bedeutung der Blutplättchen bei der Blutstillung war folgende: sie sind für die Pfropfbildung zum Verschluß einer blutenden Wunde nötig; dabei ist die Streitfrage, ob zur Anheftung der Blutplättchen ein primäres feines Fibrinhäutchen notwendig ist, ganz irrelevant, die Hauptmasse des Thrombus, der eine Gefäßverletzung verschließt, besteht jedenfalls immer aus Blutplättchen. Experimentell läßt sich bei Tieren dadurch, daß man durch verschiedene Mittel die Thrombozytenzahl des Blutes auf entsprechend niedrigere Werte bringt, eine mehr oder weniger ausgeprägte haemorrhagische Diathese hervorrufen. So erwähnt Bizzozero, daß in seinen Experimenten, in welchen er durch wiederholten Aderlaß, Defibrinierung des erhaltenen Blutes und dann Wiederinfusion desselben die Blutplättchenzahl auf geringe Werte herunterdrückte, blutige Diarrhoeen auftraten. Aeußerst zahlreiche klinische Beobachtungen zeigen einen derart vollkommenen Parallelismus zwischen Blutungstendenz und Blutplättchen in den verschiedenartigsten Fällen, daß eine andere Erklärung als die einer direkten oder indirekten kausalen Verbindung im höchsten Grade unwahrscheinlich erscheint. Selbstverständlich ist die Blutstillung sehr complexer Natur und die ungenügende Blutplättchenmenge nur eine Bedingung.

Auch Aschoff und L. Loeb sind auf Grund ihrer Arbeiten zu derselben Ansicht gelangt, und zwar, daß die Stillung von Blutungen aus Wunden durch die Agglutination der Blutplättchen bedingt ist. Die Consequenz dieser Lehre hat Duke gezogen, der im Gegensatz zur Gerinnungszeit den Begriff der Blutungszeit aufgestellt hat. Man bestimmt dies in einfacher Weise, indem man mit der Frankeschen Nadel einen leichten Stich in die Fingerbeere macht und die sich bildenden Blutstropfen alle halben Minuten mit Filtrierpapier ohne Berührung der Wundränder absaugt. Normalerweise sieht man, wie die Größe der Blutflecken immer geringer wird, sodaß man nach zwei bis zweieinhalb Minuten schon überhaupt keinen Tropfen mehr erhält. In manchen Fällen hingegen ist die Blutungszeit stark verlängert, d. h. also, die kleine Stichwunde blutet viele Minuten. Schon Duke hat gezeigt, daß 60—90 Minuten bis zum endgültigen Stillstand vergehen können, würde man es spontan weiterbluten lassen. Aber ein paar Wattefäserchen können genügen, um das noch reichlich quellende Blut fast momentan versiegen zu lassen. Man sollte denken, daß der individuell verschiedene Füllungszustand der

Kapillaren die Resultate in unkontrollierbarer Weise beeinflussen könnte. Dies ist nur in ganz geringem Maße der Fall. Der Unterschied besteht nur darin, daß die ersten Tropfen bei hyperaemischen Fingern größer ausfallen.

Daß die Blutungsdauer eine Funktion der Blutplättchenzahl ist, läßt indirekt auch das Stauungsexperiment erkennen. Es zeigt, daß bei genügender Stromverlangsamung im Gebiete der Kapillaren und kleinen Venen, bei erhöhtem Druck und erhöhter Brüchigkeit in den Fällen von konstitutioneller Purpura rote Blutkörperchen sehr leicht die Blutbahn verlassen. Bei vielen Menschen ist gelegentlich und bei manchen Menschen häufig die Haut schlecht durchblutet, besonders bei der Einwirkung leichter Kältereize; oder auch ohne diese bei abnormen Erregbarkeitsverhältnissen der Gefäßnerven, wie sie vielleicht den Purpurakranken eigentümlich sind, kommt es zu Erschlaffungen der Kapillaren und der Wände der kleinen Venen, in denen dann das Blut sehr langsam fließt. Es ist das Bild der kühlen Cyanose und marmorierten Haut, wie es bei Menschen mit Neigung zum Frösteln angetroffen wird. Würde man ein solches Hautgefäß unter dem Mikroskop betrachten, so würde man an der Wand sehr zahlreiche Blutplättchen entdecken, eine Mauer, durch welche ein rotes Blutkörperchen höchstens hier und da hindurchschlüpfen kann, um eine Gefäßwandlücke zum Verlassen der Blutbahn zu benutzen. Fehlen die Plättchen, dann ist dem Austritt roter Blutkörperchen in Gebieten mit verlangsamter Blutdurchströmung kein Hindernis mehr entgegengestellt. Das Hindurchtreten kann so erheblich werden, daß kleinere Blutflecke entstehen, die durch Zusammenfließen zu größeren Eckchymosen werden können. Häufig werden aber die großen Blutunterlaufungen auch auf stumpfe Traumen, z. B. durch Kneifen oder Beklopfen mit dem Perkussionshammer, zurückzuführen sein, bei denen eine große Anzahl kleiner Gefäße zerreißen.

Wie verhält sich nun die Blutungs- zur Gerinnungszeit? Zahlreiche Untersuchungen haben gelehrt, daß es Krankheitszustände gibt, in denen die Blutungszeit stark verlängert, die Gerinnungszeit normal ist, während allerdings in anderen Fällen wieder beide Zeiten gleichmäßig verlängert sind. Bei gewissen Purpuraerkrankungen, bei denen die Blutplättchen stark vermindert erscheinen, ist die Erscheinung einer verlängerten Blutungszeit bei normaler oder annähernd normaler Gerinnungszeit am häufigsten beobachtet worden. (Frank, Kaznelson, Duke).

Und zwar bei Fällen sowohl von essentieller wie auch symptomatischer Thrombopenie (Glanzmann, W. Schultz.) Daneben sind aber auch Zustände beobachtet worden, bei denen eine gleichsinnige Veränderung der Blutungs- und Gerinnungszeit besteht. Das sah Sahli bei der Haemophilie und Morawitz bei der Cholaemie. Man wird also sagen müssen, daß bei normaler Gerinnungszeit nur dann eine verlängerte Blutungszeit beobachtet werden kann, wenn die Plättchenzahl klein ist. Ist diese aber normal, so scheint nach den bisherigen Erfahrungen nur dann eine verlängerte Blutungszeit vorzukommen, wenn die Gerinnung des Blutes auf andere Weise herabgesetzt ist (Fibrinopenie und ähnl.).

Einer kritischen Darstellung der heutigen Anschauungen über das Wesen der Blutgerinnung muß zum besseren Verständnis eine kurze Skizze der älteren Lehren vorausgeschickt werden, wie sie Wöhlisch in seiner letzten Veröffentlichung sehr übersichtlich gegeben hat.

Die klassische Blutgerinnungslehre, die aufs engste mit den Namen Alexander Schmidt, Hammarsten, Pekelharing, Morawitz sowie Fuld und Spiro verknüpft ist, besagt etwa folgendes: im Blutplasma gelöst findet sich ein Eiweißkörper, das Fibrinogen, der nach dem Austritt des Blutes aus dem Gefäßsystem in einen unlöslichen Eiweißkörper, das Fibrin, umgewandelt wird; diese Umwandlung wird bewirkt durch eine Substanz, die sich ihrerseits erst außerhalb des Gefäßsystems bildet, nämlich das von A. Schmidt entdeckte Thrombin oder Fibrinferment. Die Entstehung des Thrombins bezeichnet man als die 1. Phase, die Umwandlung des Fibrinogens in das Fibrin als die 2. Phase des Gerinnungsvorganges. Die Umwandlung des Prothrombins in das Thrombin soll durch Thrombokinase in Gegenwart der bei diesem Vorgange spezifisch wirksamen Ca-Ionen erfolgen. Die Thrombokinase soll insbesondere den Thrombozyten entstammen und erst außerhalb des Gefäßsystems auf den Reiz der Berührung mit Fremdkörpern hin von diesen abgesondert werden.

Den ersten Vorstoß gegen die hier skizzierte Lehre machte der Belgier Nolf, indem er das Thrombin nicht als Ursache, sondern als ein Produkt der Gerinnung betrachtet. In zahlreichen Arbeiten befaßt sich E. Hekma mit den Problemen der Kolloidchemie der Blutgerinnung. Seine Ansichten über eine Stabilisierung des Fibrinogens durch Alkali und seine Auffassung, das Thrombin sei

nichts anderes als ein Agglutinin, wurden gar bald von Klinger und Herzfeld, Morawitz und Wöhlisch widerlegt. Viel beachtet worden ist die Lehre von Herzfeld und Klinger.

Eine vollständige Umgestaltung der ganzen Blutgerinnungslehre auf Grund kolloidchemischer Vorstellungen wurde in jüngster Zeit von Stuber erstrebt. Er bestreitet die Spezifität der Wirkung des Kalks bei der Gerinnung. Er vertritt die Ansicht, die gerinnungsfördernde Wirkung der Organextrakte (Thrombokinase) erkläre sich durch eine Labilisierung des Fibrinogens anstatt durch eine Vermehrung der gebildeten Thrombinmenge. Wöhlisch kam durch Auseinandersetzungen mit Stuber und seinen Mitarbeitern zu Ergebnissen, die dahin lauten, daß sowohl in der Kalkfrage, wie in der Thrombin- und Thrombokinasefrage, die eingangs kurz angeführte klassische Gerinnungslehre völlig zu Recht besteht. Er fand weiterhin, daß der isoelektrische Punkt des Fibrins wesentlich weiter nach dem Neutralen zu gelegen ist, als der des Fibrinogens; mit anderen Worten, daß bei der Gerinnung eine Entladung dieses Eiweißkörpers stattfindet. Dieser Befund erklärt die alte, wichtige, bisher aber kaum beachtete Beobachtung Hammarstens, daß wohl aus einer durch schwache Thrombineinwirkung veränderten, indes noch nicht völlig flüssigen, nicht aber aus einer genuinen Fibrinogenlösung durch Kohlensäure ein Niederschlag zu erhalten ist. Er schließt sich auch in dieser Frage wiederum der Gerinnungslehre Hammarstens an, der aus diesem Befunde eine Teilung der Phase 2 der Gerinnung in zwei Unterphasen herleitet. Er möchte diese von Hammarsten nicht näher charakterisierten Unterphasen als Phase 2a = Entladungsphase und Phase 2b = Coagulationsphase definieren.

Folgende kurze Formulierung des Vorganges der Gerinnung scheint Wöhlisch heutzutage die meiste Wahrscheinlichkeit für sich zu haben: das Blutplasma enthält alle zur Gerinnung notwendigen Substanzen, bezw. deren Vorstufen in gelöster Form. Es sind dies das Fibrinogen, das Prothrombin, das Thrombozym und die Ca-Ionen. Hat das Blut die Gefäße verlassen, so findet unter dem Einflusse benetzbarer Fremdkörper (z. B. Glaswand) eine eigenartige, nur an der benetzten Wand verlaufende Reaktion statt (Bordet), bei welcher unter Zusammenwirken von Prothrombin, Thrombozym und Ca-Ionen das Thrombin entsteht (Phase 1). Abgabe von Zellprodukten aus der Wunde oder aus Blutzellen (Thrombokinase) vermag diesen

Vorgang außerordentlich zu beschleunigen. Das Thrombin bewirkt in irreversibler Weise eine Entladung und Entquellung (Denaturierung) der Fibrinogenultramikronen (Phase 2a), die sich daraufhin zusammenlagern, was schließlich zum makroskopischen Vorgange der Gelbildung führt (Phase 2b).

Trotzdem in neuester Zeit der alleinige hepatische Ursprung des Fibrinogens angezweifelt wird, sehen noch manche Autoren den Hauptbildungsort dieses zur Gerinnung notwendigen Stoffes in der Leber; ob nebenbei auch noch das Knochenmark in Frage kommt, ist heute wohl unsicher. Auf Grund der Untersuchungen an unserer Abteilung halten Steinbrinck und Herrmann eine Fibrinopenie (ebenso eine Blutzuckererniedrigung, Kaffler), bei schweren Parenchymschädigungen der Leber für fast stets erweislich. Die Cholaemie setzt dazu noch Gefäßschädigungen u. s. w. und führt zum Auftreten einer haemorrhagischen Diathese, evtl. mit ausgedehnten Parenchymblutungen.

Die Bestimmung der Gerinnungszeit hat entschiedenen Wert für die Klinik zur Beurteilung des therapeutischen Effektes unserer Haemostyptika. Früher am meisten angewandt war die Methode von Vierordt. Andere sind die von Wright, von Brodie und Russel, Schultz und Schwab.

Am meisten steht wohl heute die Methode von Bürker im Gebrauch, bei der auf genaue Innehaltung der Temperatur von 25° C. geachtet wird. Bürker hat einen besonderen Apparat konstruiert und bringt in diesen auf einem hohlgeschliffenen Objektträger zuerst einen Tropfen ausgekochtes und wieder abgekühltes destilliertes Wasser; dann läßt er einen Tropfen Blut aus dem Stich einer Fingerbeere ins Wasser fallen, mischt mit dem Knopf eines in Wasser, dann in Alkohol-Aether gereinigten Glasstabes und fährt nachher unter Verschiebung der Richtung alle ½ Minuten durch bis zur Bildung des ersten Fadens. Tausende von Untersuchungen an Gesunden ergaben außerordentlich übereinstimmende Werte bei gleicher Temperatur, nämlich 5—5½ Minuten.

Die Gerinnung ist verzögert beim anaphylaktischen Schock (Verminderung von Fibrinferment und Fibrinogen) und Thrombopenie durch Agglutination der Thrombozyten in den Lungengefäßen, bei vielen Funktionsschädigungen der Leber (dann Fibrinogen vermindert und Antithrombin vermehrt), bei Haemophilie, bei Hyperthyreosen, bei Thorium-X-Wirkung u. ähnl.

Während die Gerinnung ganz unabhängig von den Plättchen verlaufen kann, sind für die Retraktilität des Gerinnsels die Blutplättchen selber oder von ihnen gelieferte Stoffe (Retraktozyme) absolut notwendig. Schon Hayem hat immer die Koinzidenz der Irretraktilität mit der Verminderung der Plättchen betont. In der Tat verliert das Plasma die Retraktilität, wenn man die Plättchen abzentrifugiert, während die Gerinnungsfähigkeit nicht verändert wird. Wahrscheinlich ist die Abscheidung des Serums und damit die Retraktilität auf ein Ferment in den Blutplättchen zurückzuführen, welches Glanzmann Retraktozym nennen möchte.

Zur Bestimmung der Retraktion fängt man 1—2 ccm Blut in einem kleinen Reagenzglas auf; im Verlauf von ca. 20 Minuten tritt Gerinnung ein, und man kann das Gläschen umstülpen, ohne daß der Blutkuchen sich deformiert. Im Verlaufe einer weiteren viertel Stunde beginnt der Blutkuchen sich napfförmig auszuhöhlen und sich von den Wänden des Reagenzglases schon im Verlaufe einer Stunde loszulösen. In dem Maße, wie der Blutkuchen sich retrahiert, tritt ausgepreßtes Serum auf, während das Blutvolumen immer dasselbe bleibt. Nach 24—48 Minuten ist dieser Retraktionsprozeß vollständig beendet, und der Blutkuchen, im Serum schwimmend, hat sich wenigstens auf einer Seite in seiner ganzen Länge von der Wand des Gefäßes zurückgezogen (Hayem). Dieser Prozeß kann unter pathologischen Verhältnissen deutliche Störungen erfahren, sodaß die ganze Blutsäule zu einer gelatinösen Masse erstarrt bleibt, die sich von den Gefäßwandungen nicht retrahiert und keinen Tropfen Serum austreten läßt. (Irretraktilität durch Aretraktozymie).

Folgende Untersuchungen sind also zur Erkennung verschiedener Krankheitsformen mit den Erscheinungen einer haemorrhagischen Diathese unbedingt erforderlich: 1) Thrombozytenzählung, 2) Bestimmung der Blutungszeit, 3) Bestimmung der Gerinnungszeit, 4) der Rumpel-Leedesche Stauungsversuch, 5) Retraktion des Blutkuchens.

In diese große Gruppe von Krankheitszuständen systematische Ordnung nach einzelnen rein klinischen Symptomen hineinzubringen, war immer mit Schwierigkeiten verbunden, die man bis auf den heutigen Tag noch nicht recht aus dem Wege schaffen konnte. Denn weder die Schwere und Dauer der Krankheit, weder die allgemeinen und lokalen Begleiterscheinungen, das Fehlen oder Vorhandensein von Fieber, das Auftreten von Exanthemen,

Gelenkschwellungen, noch die Größe der Blutextravasate, das Auftreten von Petechien, Ekchymosen oder großen Haematomen, noch die Lokalisation an Haut, Schleimhäuten, im subkutanen Gewebe, in der Muskulatur oder im Periost, noch die Beteiligung des Zahnfleisches, noch das Auftreten von Nasenbluten, Haematurie oder haemorrhagischen Ergüssen erwiesen sich als geeignet, Zusammengehöriges zu vereinen und seinem Wesen nach Verschiedenes zu trennen. Und so wurde denn Vieles nach äußeren Aehnlichkeiten unter der Bezeichnung als skorbutische Erkrankungen zusammengefaßt, was weder mit dem echten Skorbut in Beziehung stand, noch untereinander dem Wesen nach gleich war. Etwas weiter kam man in mancher Hinsicht, als man neben den klinischen Erscheinungen die aetiologischen Gesichtspunkte mehr in den Vordergrund stellte.

So konnte man zunächst den Skorbut als eine in sich geschlossene Krankheitsform absondern, den man schon lange auf einen Defekt in der Nahrung zurückgeführt hat. Dies um so mehr, seitdem man jene Imponderabilien im wahren Sinne des Wortes, die Vitamine, kennen gelernt hat, die außer den Kalorienträgern in jeder physiologischen Nahrung enthalten sein müssen. Man hat den Skorbut zur Gruppe der Avitaminosen gestellt, als deren beststudiertes Beispiel er neben der Beri-Beri-Krankheit gelten kann, und ihm dadurch jede Beziehung zu den von der Art der Ernährung völlig unabhängigen Krankheitsformen der Haemophilie und der Purpara genommen. Zur selben Gruppe, zweifellos durch Nährschäden bedingt und als exquisit gefäßgeschädigte haemorrhagische Diathese aufzufassen, kann auch die Möller-Barlowsche Krankheit, der Skorbut des Wachstumsalters, hinzugerechnet werden.

Eine weitere Trennung hat auch die Haemophilie erfahren. Sie ist eine exquisit erbliche Erkrankung; die Purpura befällt wohl stets nur ein einzelnes Individuum; sonst aber können ihre Symptome und die der Purpura weitgehendste Aehnlichkeit besitzen. Die Verwechslungsmöglichkeiten dieser beiden Leiden können so groß sein, daß ohne die neuerdings festgestellten Eigentümlichkeiten des Gerinnungsvorganges und des morphologischen Blutbildes die Unterscheidung auf Schwierigkeiten stößt.

In neuester Zeit glaubte man nun weitere Anhaltspunkte für die Unterscheidung der hier in Betracht kommenden Krankheitszustände dadurch gewinnen zu können, daß man bei ihrer Gruppierung vorwiegend das pathogenetische

Moment zu betonen suchte. Und da war es E. Frank, der neue Anregung auf diesem Gebiete gegeben hatte. Er trennte scharf die durch Plättchenarmut (Thrombopenie) hervorgerufene Neigung zu Blutungen von den oben besprochenen Krankheitszuständen und hob als eine besondere, wohl charakterisierte Krankheitseinheit eine primäre konstitutionelle Form, die essentielle Thrombopenie, hervor, die dem echten Morbus maculosus Werlhofi zugrunde liegt, und stellte dieser die symptomatischen Thrombopenien an die Seite, wie sie namentlich bei den schweren Formen gewisser Blutkrankheiten, Intoxikationen und Infektionskrankheiten sich einstellen können und die Ursache der bei diesen Krankheiten auftretenden ominösen Haemorrhagien werden.

Frank, der die essentielle Thrombopenie auch als eine myelotoxische bezeichnet, rückt im allgemeinen klinischen Bilde folgende Erscheinungen in den Vordergrund: sie tritt nicht erblich oder bei mehreren Familienmitgliedern auf. Die Krankheit scheint mit Vorliebe beim älteren Kinde einzusetzen, kann aber auch erst im Erwachsenenalter beginnen. Entweder verläuft sie in einzelnen Attacken, die durch Zwischenräume scheinbar völliger Genesung getrennt sind; man hat selbst Pausen von 7—18 Jahren beobachten können. Oder sie zeigt sich in einer mehr kontinuierlichen Form mit dauernder Neigung zu Blutungen, die nur zeitweilig sich stärker manifestiert. Auffallend ist manchmal ein vier Wochen-Zyklus auch bei Männern. Ganz gewöhnlich sind von Anfang an Epistaxis, Blutungen aus Zahnfleisch und Lippenrhagaden vorhanden. Bei weiblichen Kranken treten überaus starke und langdauernde Menorrhagien in den Vordergrund. Nicht selten sind endlich Blutungen aus dem Magen-Darmkanal (Blutbrechen, Teerstühle) und Haematurien. Die Schleimhautblutungen beherrschen meist durch ihre Heftigkeit und häufige Wiederholung so sehr das Bild, daß das kleinfleckige, vielfach nur an den unteren Extremitäten deutlich ausgeprägte, gelegentlich wohl gar auch in einer kritischen Zeitperiode fehlende, Purpuraexanthem fast wie ein Anhängsel erscheint.

Bei der kontinuierlichen Form findet man fast ständig hier und da Petechien oder auch große Blutunterlaufungen. Schon die geringste Kontusion, etwa Kneifen oder Klopfen, ruft, wie schon oben beschrieben, blaue Flecken hervor, ein heftiger Stoß größere, flächenhafte Suggilationen. Nicht selten sind Blutungen in Gelenkkapseln, sogenannte

Haemarthrosen, erwähnt, durch Sturz oder Schlag auf das betreffende Gelenk.

Bei der intermittierenden Form fehlt in Intervallen die Neigung zu länger dauernden Blutungen, doch kann man auch hier mit Hilfe der Stauungsbinde das sogenannte Rumpel-Leedesche Symptom auslösen und schon rein klinisch nachweisen, daß eine latente Disposition zu Blutungen dauernd vorhanden ist. Dann lassen sich eben nur feine flohstichartige Punkte, nicht jenes großartige Exanthem, wie bei den Dauerformen, erzeugen.

Eine Rückwirkung auf den Gesamtorganismus kommt bei diesen Zuständen in mehrfacher Weise zustande. Die Blutung kann einmal während einer Attacke so abundant sein, daß der Organismus an den Folgen des akuten Blutverlustes zugrunde geht mit sichtbar zunehmender Anaemie, Fallen des Haemoglobin-Gehaltes und starkem Verfall des Allgemeinbefindens. Bei der kontinuierlichen Form bildet sich meist eine chronische Blutarmut vom Typus der Chloroanaemien aus. Endlich kann die Blutung in funktionell hochwertige Organe erfolgen, sei es ins Auge, ins Gehirn u. s. w. Gelangt aus den Extravasaten eine größere Menge Blutes zur Resorption, so tritt Fieber auf, meistens aber unter 38°. Dies ist ein häufigeres Vorkommnis bei den akuten Zuständen als bei den Dauerformen. Wahrscheinlich unter dem Einfluß hochgradiger Anaemie kann die Temperatur gelegentlich auch erheblich ansteigen. Der Verlauf des einzelnen Falles gestaltet sich recht verschieden; eine Prognose ist daher für jeden Krankheitszustand schwer zu stellen. Auf eine verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen ist zwar zu achten, sie ist jedoch nicht von ausschlaggebendem Werte. Die einzelnen Attacken können manchmal auch sehr mild verlaufen. Die Patienten können Jahr für Jahr einen neuen Anfall erleben, ohne wesentlich geschwächt daraus hervorzugehen. Diese Fälle mit kontinuierlicher Purpura scheinen von den besonders schweren Blutverlusten meist verschont zu bleiben; doch sind diese Menschen infolge der chronischen Blutarmut dauernd schwächlich und wenig leistungsfähig; manche gehen wohl auch unter dem Bilde der sogenannten aplastischen Anaemie zugrunde.

In das Gebiet der symptomatischen Thrombopenien, wenn auch nicht scharf von den eben besprochenen zu trennen, gehört die aplastische Anaemie-Panmyelophthise oder Aleukie. Sie ist ein von Frank gezeichnetes Krankheitsbild, das haematologisch durch progressive Ver-

minderung von Erythrozyten, Leukozyten und Plättchen gekennzeichnet ist, sich als Purpura haemorrhagica präsentiert und unaufhaltsam, ohne Andeutung von Remissionen, unter den Zeichen einer schwersten Anaemie in wenigen Wochen zum Tode führt. Die Blutuntersuchung weist eine hochgradige Verminderung der roten Blutkörperchen auf, häufig unter eine Million. Trotz dieser Verarmung an roten Zellen springt keines der Merkmale hervor, die sonst für erhebliche Grade von Blutarmut charakteristisch sind. Der Färbeindex schwankt gewöhnlich um 1,0 herum. Die Blutkörperchen wahren meistens ihre Form, sodaß keine ausgesprochene Poikilozytose besteht. Normoblasten sind meist nicht nachweisbar. Die weißen Blutkörperchen sind auffallend spärlich und unter relativem Ueberwiegen der Lymphozyten. Die Zahl der Plättchen ist stets verschwindend klein. Frank schildert einen solchen Fall, der gestattet, mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit zu diagnostizieren, daß das Fettmark der langen Röhrenknochen die bei schweren Anaemien so gewöhnliche Umwandlung in rotes Zellmark nicht erfahren hat. Es ist nicht anzunehmen, daß das Knochenmark nun allenthalben zu einer strukturlosen Masse geworden sein müsse, die nur noch ein paar kernlose Erythrozyten innerhalb der Blutgefäße birgt, sondern es können an die Stelle der normalen Zellformen klein-lymphozytäre Elemente treten. Solche Lymphozytenhäufchen sind, wie Askanazy betont hat, schon normalerweise im Fettmark vorhanden, und sie scheinen sich zu vermehren, wenn das myeloische Gewebe vernichtet oder in seiner Entwicklung gehemmt ist. Haemosiderosis der Leber und anderer Organe kann vorhanden sein, kann aber auch vollständig fehlen.

Aleukien können durch verschiedene Momente ausgelöst werden und sind von zahlreichen Autoren beschrieben worden. So kommt es, wie von Santesson, Selling experimentell nachgeprüft worden ist, bei chronischer Benzolvergiftung zuerst zum Bilde der thrombopenischen Purpura als Zeichen der Schädigung der besonders sensiblen Megakaryozyten im Knochenmark, deren Fehlen im Femurmark von Selling besonders hervorgehoben wird; später, wenn die leukomyelotoxische Wirkung des Benzols auch auf den Granulozytenapparat übergegriffen hat, bildet sich das rasch zum Tode führende Krankheitsbild der haemorrhagischen Aleukie mit Schwinden der granulozytären Zellen im Blut und ihrer Mutterzellen im Knochenmark aus. Die gleiche Wirkung läßt sich auch

durch Röntgenstrahlen und die vom Thorium-X emittierten Strahlen erzielen.

Wiederholt hat man auch im Laufe der letzten Jahre bei antiluetischen Kuren, oder im Anschluß an diese, schwere Schädigungen des haemotopoetischen Systems und der Kapillarwandungen beobachtet. Sowohl bei reinen Salvarsankuren, wie bei kombinierten Quecksilber- oder Wismut-Salvarsanbehandlungen, sehr selten bei reinen Quecksilberkuren, hat man alle Komplikationen einer haemorrhagischen Diathese eintreten sehen.

Zum ersten Male hat E. Frank in seiner Arbeit über Aleukia haemorrhagica die Entstehung einer aplastischen Anaemie bei einer 33jährigen Frau, 8 Tage nach Abschluß einer mit mäßig hohen Dosen durchgeführten Quecksilber-Neo-Salvarsankur, beschrieben. Der Exitus trat 15 Tage nach Beginn der Erkrankung ein. Hierher gehören auch die Fälle von Gorke, Vill und Herzog, die nach Salvarsan Schädigungen des Thrombozytenapparates feststellen konnten mit Herabsetzung der Thrombozytenzahl und teilweise schwerster Knochenmarkschädigung, ein Krankheitsbild, das Gorke als Aleukia haemorrhagica arsenobenzolica besonders hervorhebt. Leder sah nach einer Salvarsankur sehr starke Uterusblutungen auftreten. Einige Fälle sind von Kuznitzky und Fuchs beobachtet worden, die über das Einsetzen heftiger Genitalblutungen bei Frauen nach jeder Salvarsan-Injektion berichten.

Während in den bisher angeführten Fällen ungewöhnlich starke, lokal begrenzte Blutungen vorkamen, bestand in einer großen Reihe anderer Beobachtungen eine allgemeine, wenn auch leichte, haemorrhagische Diathese. Lerede sah nach Arsenobenzol bei einem 22jährigen Manne Blutungen der Wangenschleimhaut und der Körperhaut auftreten, Wöhlisch bei einem Thrombopeniker während einer Salvarsankur das Auftreten einer haemorrhagischen Diathese, Juliusberg nach einer Gesamtdosis von 5,25 g Neo-Salvarsan das Erscheinen einer allgemeinen Lymphknotenschwellung mit Exanthem, ausgesprochener Leukopenie und wesentlicher Verminderung der Blutplättchen.

Die Meinungen der einzelnen Autoren darüber, ob nun in dem im Salvarsan enthaltenen Arsen oder in der eigenartigen Konstitution die Ursache oben beschriebener Schädigungen zu suchen ist, sind geteilt. Der Breslauer Schule (Minkowski, Frank, Gorke) stehen da Citron und Hirschfeld entgegen, welch letztere die Arsen- und auch Benzoldosen, die in den bekanntgewordenen

Fällen zur Anwendung kamen, für zu gering halten, um derartige Störungen im haematopoetischen Apparat machen zu können. Ferner konstatierten sie in ihren Fällen eine fortschreitende Besserung, als sie nach Aussetzen der Salvarsanbehandlung ein Arsenpräparat — Astonin — anwendeten.

Einen weiteren Fall beschreibt Pucholt und sieht die Ursache der Thrombopenie in einer toxischen Schädigung des myeloischen Gewebes, die im Anschluß an eine ulzeröse Hg.-Stomatitis mit septischen Allgemein-Erscheinungen aufgetreten ist und zum Symptomenkomplex der Purpura geführt hat.

Aber nicht nur Arsen und die verringerte Widerstandskraft gegen Salvarsan, sondern auch im luetischen Erkrankungsprozeß hat man versucht das schädigende Moment zu finden. So sah Brodfeld einen Mann mit typischem Ulcus durum (Spir. pall. positiv; Wa +++), mit zahlreichen punktförmigen und streifigen Blutaustritten an den unteren Extremitäten und vereinzelten auch am Bauche und den Seitenteilen des Brustkorbes. Durch eine Quecksilber-Inunktionskur waren die Haemorrhagien kleiner geworden und im Laufe der weiteren antiluetischen Behandlung vollständig verschwunden.

Anschließend möchte ich den Befund bei einer Patientin zur näheren Erläuterung anführen, die wir auf unserer Abteilung bis zum Tode zu beobachten Gelegenheit hatten, über den ich bereits am klinischen Abend (24. 7. 25) der Schlesischen Gesellschaft für Vaterländische Kultur berichtete.

1. Beobachtung. D. Anna, 49 Jahre alt; in der Familie sind keine Blutkrankheiten nachzuweisen. Erste Menses mit 13 Jahren, 4 Wochen Intervall, 3—6 Tage lang dauernd, regelmäßig, mittelstark, ohne Beschwerden. Menopause mit 45 Jahren. Keine Geburt, keine Fehlgeburt. Patientin lebt von ihrem angeblich kranken Manne seit 3 Jahren getrennt. Venerische Infektion wird abgelehnt. 1917 Verstauchung des linken Handgelenkes. 1924 Unfall auf der Straße durch Sturz aufs linke Knie. In der Poliklinik des Krankenhauses Allerheiligen wurde ärztlicherseits ein Bluterguß im linken Kniegelenk festgestellt. April 1925 erneute Beschwerden in demselben Gelenk mit teilweiser Versteifung. Zur selben Zeit bemerkte Patientin einige talergroße bläuliche Flecken in der linken Knöchelgegend. Am 15. April 1925 Aufnahme auf der inneren Abteilung.

Befund: Mittelgroße Frau in kräftigem Ernährungszustand. Schleimhäute gut durchblutet. Lungen o. B. Herz

ein wenig nach links verbreitert. Auskultatorisch ein systolisches Geräusch und ein stark betonter 2. Aortenton. Röntgenologisch keine Verbreiterung der Aorta. Blutdruck 160/80. Pulsus celer. Augenhintergrund (Prof. Dr. Lenz): Chorioiditis dissem. spezifica. Am linken Fußgelenk in der Gegend beider Malleolen einige talergroße bläuliche Flecken.

16. 4. 25. Hgl. 65 %; Erythrozyten 2720000; Leukozyten 6800; Thrombozyten 35300!! Differentialzählung: Neutro. III 5 %; Neutro. IV 64 %; Lymph. 29 %; Mono. 2 %; Hypochromie, also sekundäre Anaemie mäßigen Grades.

Gerinnungszeit in normalen Grenzen (4 Minuten). Blutungsseit 4 1/2 Minuten. Rumpel-Leede stark positiv. Retraktion merklich verzögert (Auspressen des Serums etwa nach 45 Minuten). Wassermann im Blute positiv. Sachs-Georgi +++, Liquor-Untersuchung o. B. Wassermann im Liquor negativ. Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen: 0,45—0,31. Albumine 2,04; Globuline 2,3; Fibrinogen 0,19; Blutkalk 9,76 mgr %.

Es wird sofort mit einer antiluetischen Kur mit Neo-Salvarsan, Jodipin und Spirobismol begonnen, in deren Verlauf eine ständig zunehmende Besserung der Blutbefunde zu beobachten ist.

17. 5. 25. Wesentlich subjektive Besserung. Die Hautblutungen in der Knöchelgegend sind ganz verschwunden. Hgl. 70 %; Erythrozyten 3740000; Leukozyten 5100; Thrombozytenzahl auf 71000 angestiegen. Neutro. III 3 %; Neutro. IV 42 %; Lymph. 46 %; Mono. 3 %; Uebergangsf. 2 %; Eos. 4 %. Gerinnungszeit unverändert. Blutungszeit verlängert der letzten Untersuchung gegenüber, 6 Minuten 30 Sekunden. Retraktion unverändert. Rumpel-Leede nur angedeutet.

27. 5. 25. Wohlbefinden. Hgl. 80 %; Erythrozyten 3980000; Leukozyten 2500!! Thrombozyten wiederum auf 120000 angestiegen. Neutro. III 2 %; Neutro. IV 38 %; Lymph. 56 %!! (drohende Aleukie) Uebergfs. 2 %; Mastz. 1 %; Mono. 1 %. Leichte Hypochromie. Blutungszeit auf 2 Minuten 40 Sekunden zurückgegangen. Gerinnungszeit und Retraktion unverändert, also wohl auch im Sinne einer Thrombasthenie zu deuten. Durch Beklopfen mit dem Perkussionshammer sind keine Blutungen mehr hervorzurufen.

10. 6. 25. Neo-Salvarsandosis 3,85 gr.; Spirobismol insgesamt 10 ccm. Wassermann im Blute zweifelhaft. Von heut ab dauernde Verschlechterung des Allgemeinbefindens und der Blutbefunde. Hgl.-Sturz auf 60 %; Erythrozyten 3660000; Leukozyten 8400 (unvollständige

posthaemorrhagische Leukozytose); Thrombozytenfall auf 22000; Neutro. III 1 %; Neutro. IV 43 %; Lymph. 51 %!! Mono. 3 %; Eos. 2 %. Blutungszeit verlängert, 10 Minuten. Gerinnungszeit unverändert. Serum wird erst nach 24 Stunden in ganz geringen Mengen ausgepreßt. Rumpel-Leede nach Stauung von 3 Minuten stark positiv. In der folgenden Nacht Auftreten von massenhaften kleineren Petechien an beiden Armen, Beinen, z. T. auch am Körper. Dauernde Schleimhautblutungen aus der Nase und dem Munde. Injektionen von Calcium bromat. 4 %, Serumtupfer, hohe Gaben von Calc. chlorat und Lebertran per os bleiben ohne jeden Erfolg.

20. 6. 25. Ständige Verschlechterung und zunehmender Verfall. Große flächenhafte Blutungen am ganzen Körper und allen Gliedern; unstillbare Blutungen aller Schleimhäute. Gegen Morgen hustet Patientin stets große Klumpen von geronnenem Blut aus. Das Krankenzimmer wird von einem süßlichen Blutgeruch erfüllt. Im Urin sind massenhaft Erythrozyten nachweisbar; täglich mehrere Teerstühle.

Hgl. nur noch 50 %; Erythrozyten 3800000; Leukozyten 2900!! Thrombozyten zeigen eine weitere Verminderung auf 11000!!, reichlich Riesenformen und anisocytotisch. Neutro. II 2 %; Neutro. III 15 %; Neutro. IV 18 %; Lymph. 63 %!! Mastz. 2 %; starke Anisocytose und Anisochromie. Blutungszeit 31 Minuten. Retraktion nicht vorhanden; selbst nach vier Tagen kein Auspressen von Serum. Die Blutungen sind auch durch Diphtherieserum, durch intravenöse Blut- und Coaguleninjektionen nicht zu beeinflussen.

25. 6. 25. Seit zwei Tagen Temperaturen bis 41°. Ueber dem rechten Unterlappen starkes Bronchialatmen mit zahlreichen Rasselgeräuschen, die einen Verdacht auf Haematome erwecken. Dazu eine ausgedehnte Angina necroticans. Augenbefund (Prof. Dr. Lenz): Links unten außen alte Chorioiditis dissem. spezifica. Starke Netzhautblutungen. Hgl. 40 %; Erythrozyten 2540000; Leukozyten 1500!! Thrombozyten sind auch bei genauester Prüfung nicht nachzuweisen. Außer der schon angeführten Therapie häufigere intraperitoneale Blutinfusionen, da eine intravenöse Behandlung wegen sofort beim Einstich auftretender Haematome nicht durchgeführt werden kann.

Eine Milzreizbestrahlung mit 1/8 H. E. D. H. 32 cm brachte nur für 2 Tage einen Stillstand der Erscheinungen. Splenektomie wird von der Patientin abgelehnt, auch von uns wegen der luetischen Infektion nicht ernstlich erwogen.

29. 6. 25. Rapider Verfall, dauernde Delirien, Temperaturen um 40° herum. Hgl. 33%; Erythrozyten 1820000; Leukozyten 3300; Thrombozyten nicht nachweisbar. Neutro. II 1%; Neutro. III 15%; Neutro. IV 14%; Lymph. 70%!! Beachtenswert ist die dauernd zunehmende relative Lymphozytose; das rote Blutbild zeigt Veränderungen einer stärksten sekundären Anaemie. Blutungszeit 1 Stunde und länger. Völlige Irretraktilität des Blutkuchens.

2. 7. 25. Hgl. 20%; Exitus letalis unter dem Bilde von ominösen Haemorrhagien nach innen und außen.

Sektionsprotokoll (Prof. Dr. Matthias).

Diagnose: Purpura mit schwerster sekundärer Anaemie. Herzverfettung, subepikardiale Blutungen, Atheromatosis aortae, Angina necroticans, Laryngitis, subpleurale Blutungen, Adhäsiones pleurae dextr, Purpura ventriculi et intestini, Colitis fibrinosa, Adhaesiones uteri et adnexorum, perivasculäre Blutungen am rechten Stirnhirn, linken Schläfenlappen und in der linken Wand der Längsfurche, Purpura cutis, Adipositas, Arthritis des linken Femurkopfes, Blutungen im Knochenmark der linken Femurepiphyse, Augenhintergrundsblutungen.

Leiche einer mittelgroßen Frau in mittlerem Alter von kräftigem Knochenbau mit allen Zeichen des Todes. Das Fettpolster ist überall gut ausgebildet. An der Innenseite der beiden Oberschenkel, zwischen den Mammae und besonders stark an den Streckseiten der beiden Unterarme finden sich zahlreiche kleine punktförmige Hautblutungen.

Nach Eröffnung der Brusthöhle sinken die Lungen gut zurück. Das Herz ist von entsprechender Größe. Im Herzbeutel die übliche Menge klarer Flüssigkeit. Der Herzmuskulatur ist außen ein wachsgelbes Fettpolster diffus aufgelagert, in dem sich zahlreiche punktförmige Blutungsherde finden. An der Oberfläche der Herzmuskulatur und auf ihrem Durchschnitt ebenfalls zahlreiche derartige Blutungen. Die Muskulatur ist blaß und von streifenförmigen Fetteinlagerungen durchzogen (Tigerzeichnung). Die Herzklappen sind zart und intakt. Die Intima der Aorta zeigt diffuse Einlagerungen von Kalk in Plattenform, die z. T. in das Lumen durchgebrochen sind. Die rechte Lunge ist durch flächenhafte alte fibrinöse Verwachsungen an der Spitze und Hinterwand mit der Brusthöhle verbunden. Die linke Pleura ist glatt und spiegelnd. In beiden Pleuren finden sich diffus verteilt kleine punktförmige Blutungen. Das Lungengewebe ist überall lufthaltig,

von hellroter Farbe. Die Lungenhilusdrüsen sind von Kohlpigment durchsetzt. Beide Rachentonsillen sind vergrößert, zerklüftet, von Eiter durchsetzt und von einem schleimig-eitrigen Belag überzogen, der über den Kehldeckel hinweg sich bis zum Larynx hinunterzieht. Die Kehlkopfschleimhaut ist gerötet und leicht geschwollen. Die übrigen Halsorgane sind ohne Befund, nur die Blässe der Schleimhäute fällt auf. Die Bauchdecken sind sehr fettreich und ebenfalls von punktförmigen Blutungen durchsetzt. Das Peritoneum ist glatt und spiegelnd. Milz nicht vergrößert, Zeichnung deutlich ausgeprägt. Leber nicht vergrößert, gelblich-braun. Gallenblase o. B. Die Magenschleimhaut ist von kleinen punktförmigen Blutungen durchsetzt, die sich in der gesamten Mucosa des Darmtraktus finden. Im Colon ascendens und transversum dicke graue fibrinöse, z. T. wulstige Beläge der Schleimhaut. Nieren und Nebennieren bis auf die blasse Farbe o. B. Der Uterus und die Adnexe sind durch alte Fibrinstränge nach der Kreuzbeinhöhle zu gezogen und fixiert. Die Organe selbst sind o. B. Der Knorpelüberzug des linken Femurkopfes geht ohne scharfe Grenze auf den Femurhals über. Die Gelenkfläche des Kopfes ist von länglichen, schmalen Wülsten unregelmäßig durchzogen, die aber noch von Knorpel bekleidet sind. Im unteren Drittel des Femur findet sich im Knochenmark eine umschriebene halbpfennigstückgroße Blutung. Nach Eröffnung der Schädelhöhle zeigen sich am rechten Stirnhirn, am linken Schläfenlappen und an der linken Wand der Zentralfurche kleine umschriebene dunkelrote, von einem blassen Hofe umgebene, Blutungen. Die Hirnsektion ergibt keine sichtbaren Abweichungen von der Norm. In der Retina des sezierten linken Auges finden sich drei winzige Blutungsherde in der nächsten Umgebung der Papille.

Frische Ausstriche (Steinbrinck) ergaben:

Wirbelsäule; ganz vereinzelt Megakaryozyten.

Milz; ziemlich reichlich große einkernige Zellen mit Kernkörperchen und dünnem Chromatinnetz (Pulpazelle?).

Sternum; mäßig viel Neutrophile aller Stadien. Ziemlich viel große einkernige Zellen, bezw. Kerne ohne Protoplasma, Myelozyten und auch Promyelozyten, darunter auch lymphozytaere Zellen. Normoblasten ziemlich spärlich. Mäßig viel Megakaryozyten, teils ohne, teils mit spärlicher, aber deutlicher Granulierung.

Gehärtete Knochenmarksschnitte; ganz vereinzelt Megakaryozyten; Granulierung im Schnitt nicht zu erkennen.

In eben beschriebenem Falle dürfte es sich dem klinischen Bilde nach und auf Grund unserer Blutuntersuchungen um einen symptomatischen Morbus Werlhof bei Lues handeln; die Aetiologie ist zwar nicht ganz klar. Jedenfalls liegt eine weitestgehende, zum mindesten funktionelle Schädigung des Knochenmarks, der Bildungsstätte, sowohl der Thrombozyten als auch der Leukozyten, vor, klinisch schon aus der Leukopenie mit zunehmender Lymphozytose und der Thrombopenie erkennbar. Als verantwortlichen und schädigenden Faktor hierfür das Neo-Salvarsan — analog den Fällen von Frank und Gorke, aplastische Anaemie bezw. Anaemie aplastica arsenobenzolica — oder das Spirobismol beschuldigen, möchte ich genau so wenig, wie Citron und Hirschfeld. Näher läge es vielleicht, die luetische Erkrankung als Ursache der Purpura anzusehen, einmal durch Schädigung des myeloischen Gewebes und zweitens durch Schädigung der Gefäße und Kapillarwandungen; Krankheitsprozesse, wie sie ja der Lues und ihren Folgezuständen besonders eigen sind. Gegen eine Salvarsan-Schädigung spräche der Umstand, daß ja die Erscheinungen der haemorrhagischen Diathese bei der Patientin schon vor Beginn jeglicher antiluetischen Behandlung aufgetreten waren. Allerdings möchte ich hier auch das Auftreten akuter neuer Erscheinungen während der Therapie nicht mit Wahrscheinlichkeit als Herxheimersche Reaktion auffassen.

Einen Zusammenhang der eben beschriebenen Purpura mit der inneren Sekretion konnten wir nicht beobachten.

Auf Grund neuerer Untersuchungen fand man jedoch zahlreiche Beweise dafür, daß die thrombopenische Purpura mit der inneren Sekretion in gewissen Beziehungen stehen muß; denn das vorwiegende Befallensein des weiblichen Geschlechtes, die ersten Vorboten meist um die Zeit der Pubertät, die Periodizität weisen daraufhin, daß Produkte der endokrinen Drüsen, speziell das Corpus luteum, mit dem Auftreten protrahierter Blutungen im Zusammenhange stehen. Ehrenberg und Gragert nehmen eine begünstigende Wirkung des inneren Sekretes des Corpus luteum auf die haemorrhagische Diathese, vielleicht sogar eine thrombozytolytische Wirkung desselben an. Gragert glaubt eine Störung innerhalb der Wechselbeziehungen zwischen dem menstruationsauslösenden Hormon, dem Lipamin, und dem menstruationshemmenden, dem Luteolipoid, die ihrerseits wieder Unregelmäßigkeiten im gesamten innersekretorischen Stoffwechsel hervorruft,

annehmen zu können. Typisch für das Einsetzen der Erkrankung ist der von Werlhof geprägte Ausdruck „Circa mensium tempus".

Demmer beobachtete das Auftreten von Blutungen bei Morbus maculosus in vierwöchentlichen Schüben bei einem Manne mit frühzeitiger sexueller Insuffizienz und Impotenz, während Stephan auf das Auftreten von Stauungsblutungen im Praemenstruum aufmerksam macht. Versuche von Henning haben ergeben, daß während der Menstruation eine physiologische Thrombopenie mit allgemeiner Blutungsbereitschaft, eine latente haemorrhagische Diathese besteht; er fand vor dem Einsetzen der Menstruation die Thrombozytenzahlen in durchaus normalen Grenzen; mit dem Einsetzen der Menses stürzen sie aber mit großer Regelmäßigkeit auf etwa die Hälfte bis ein Drittel ihrer ursprünglichen Höhe herab, um dann allmählich wieder anzusteigen. Gegen Ende der Menstruation sind dann gewöhnlich wieder der Norm entsprechende Werte erreicht. Der tiefste Punkt der Kurve ist der erste oder zweite Blutungstag. Am dritten Tage ist meist schon ein leichtes Ansteigen der Plättchenzahl festzustellen. Zu ganz übereinstimmenden Resultaten gelangten auch Pfeiffer und Hoff, die während der Menstruation Thrombozytenstürze selbst bis auf ein Fünftel des ursprünglichen Wertes beobachten konnten.

Andere Einflüsse, wie schon eingangs erwähnt, werden auch von seiten der Milz für die Entstehung der Thrombopenie angeführt. Aus Beobachtungen nämlich beim Gesunden oder wenigstens nicht an einer Blutkrankheit leidenden Menschen hat man ersehen können, daß nach Entfernung der Milz (wegen Cyste, Ruptur oder Tbc.) eine Polycythaemia rubra sich einstellen kann, ein Ansteigen der Erythrozyten auf 6/8000000, manchmal nur vorübergehend. Diesen Umstand hat man für Krankheiten mit niedrigen Erythrozytenzahlen und Milztumor auswerten wollen, so z. B. bei der perniciösen Anaemie, Banti und haemalotischem Ikterus. Am nächsten liegt es, diese Zellvermehrung mit dem Wegfall der blutzerstörenden Kräfte durch die Milz in Verbindung zu bringen, ebenso wie man umgekehrt den hohen Grad der Anaemie bei diesen Erkrankungen auf die um das Vielfache gesteigerte intra- oder extracelluläre Milzhaemolyse zurückführen könnte. Ein Maß dieser Milzhaemolyse hat Eppinger durch Bestimmung der Urobilinmengen der Faeces vor und nach Milzexstirpation aufgestellt. Befriedigend ist diese Vorstellung

doch nicht völlig. Denn unmittelbar nach Splenektomie wird das Blut mit Normoblasten und roten Blutkörperchen mit sogenannten Jollykörperchen geradezu überschwemmt. Erklären läßt sich das Auftreten dieser dem peripheren Blut sonst fremden Formen infolge einer starken Reizung des Knochenmarks durch die Entmilzung. Ercklentz und Hauke sahen je einen Fall ohne jegliche Jollykörper. Bei ersterem Falle wurde allerdings neben der völlig atrophischen eine hühnereigroße Nebenmilz gefunden. Jene vorübergehende oder auch dauernde Polyglobulie wird also nicht nur, vielleicht sogar nur zum kleineren Teile, durch die Aufhebung der Milzhaemolyse, vielmehr hauptsächlich durch die Ausschaltung einer Hemmung auf das erythroblastische Gewebe des Knochenmarks zu erklären sein. Diese hemmende Wirkung schreibt Frank den Leukospleninen zu, Stoffen, die infolge ihrer myelotoxischen Wirkung eine Leukopenie, und durch besondere Wirkung auf die Megakaryozyten, eine Thrombopenie machen können, also eine Myelophthise oder Aleukie, z. B. beim Typhus, bei der Lymphogranulomatose, Kala-Azar. Hierbei wäre vielleicht auch der krankhafte Einfluß der syphylitisch-veränderten Milz auf den Plättchen- und Granulozyten-apparat bei kongenitaler Lues zu erwähnen.

Entgegengesetzt diesen Anschauungen und gestützt auf Arbeiten und Versuche verschiedener Autoren (Aschoff, Duke u. s. w.) kam Kaznelson auf die Vermutung, den Milztumor bei essentieller Thrombopenie als Ausdruck einer stärkeren Funktion des Milzgewebes aufzufassen; und zwar in dem Sinne, daß Blutplättchen in bedeutend vermehrter Anzahl als normal zerstört werden, daß also eine gesteigerte Thrombozytolyse in der Milz vor sich gehe.

Erfahrungen über den Einfluß der Milzexstirpation beziehen sich nicht allein auf den roten Anteil des Marks, sondern auch auf den gesamten myeloblastischen Apparat. Regelmäßig kommt nach diesem Eingriffe eine krisenartige Zunahme der Thrombozyten, oft weit über die normalen Werte, ja bis $1^1/_4$ Millionen, zustande. Dies machte Kaznelson sich zunutze, und es gelang ihm auch in manchen Fällen, die Thrombopenie durch Milzexstirpation zu heilen oder doch zu bessern, und zwar um so mehr, je größer der Milztumor vor der Operation gewesen war. Dabei verschwand die haemorrhagische Diathese und mit ihr die einzelnen Symptome mit einem Schlage. Dieser Erfolg hält Monate und Jahre an; doch zeigt es sich, daß die Zunahme der Thrombozyten nach Milzexstirpation nur

vorübergehend zu sein pflegt, (nach Kaznelson vielleicht durch vikariierendes Eintreten des übrigen reticuloendothelialen Systems). Trotzdem aber bleibt der erzielte therapeutische Effekt erhalten.

In den herausgenommenen Milzen fand Kaznelson reichlich Riesenzellembolien und reichlich Thrombozyten. Diese Befunde sowie die rapide Regeneration der Thrombozyten (Plättchenkrise) nach der Operation und der Nachweis von Blutplättchen abschnürenden Riesenzellen im strömenden Blut sind ihm ein Beweis, daß im Knochenmark genügend Riesenzellen vorhanden sein müssen, und scheinen ihm unvereinbar mit einer Schädigung der Thrombozytenmutterzellen. Stahl fand bei seinen Untersuchungen als Ausdruck verstärkter Regeneration und Ausschüttung eine erhebliche Anisocytose mit stärkerem Hervortreten von basophilen „Thromboblasten", erkennbar an ihrer besonderen Größe und intensiven Färbbarkeit.

Wie schon oben erwähnt, wurde von dem Gedanken ausgehend, eine physiologische Hemmungswirkung der Milz auf das Knochenmark auszuschalten, auch an der Breslauer Klinik (Minkowski, Frank) die Milzexstirpation ausgeführt.

Wie man nun aus dem Verlaufe von mitgeteilten Fällen (Kaznelson 5, Cori 1, Steinbrinck 1, Beneke 1, Keissmann 1, Minkowski 1, Herfarth 2, Ehrenberg 1, Vogel 2, Engel 4, Halban 1, Wild 1, Herrmann 1 und vielleicht noch anderen aus jüngster Zeit) ersieht, sind die Erfolge der Milzexstirpation bei der chronisch verlaufenden essentiellen Thrombopenie so glänzend, das mit ihr verbundene Risiko so gering, daß die Splenektomie für alle schweren Fälle, bei denen eine interne Behandlung nicht zum Ziele führt, als Therapie der Wahl betrachtet werden soll. Nach Möglichkeit soll man im Intervall operieren und den Patienten mit allen möglichen internen Mitteln, wie Bluttransfusionen u. s. w., vorbereiten. Auffallend sind dann bei der Operation die geringen Blutungen.

Es bleibt nun noch eine große Gruppe von Purpuraformen übrig, die sich mehr oder weniger scharf vom eigentlichen Morbus maculosus Werlhofi abgrenzen lassen. Zu ihr gehören die von Schönlein, Bärensprung, Henoch beobachteten Krankheitsformen, die Glanzmann zu der Gruppe der anaphylaktoiden Purpura zusammenfaßt. Er unterscheidet ebenfalls eine chronisch-intermittierende, eine akute — infektiöse und eine foudroyante, infektiöse Form (Purpura fulminans). Zu ersterer rechnet

er die Purpura simplex, Purpura urticans erythematosa, Purpura mit Oedemen, Purpura mit Gelenkerscheinungen, mit Polyneuritis, mit intestinalen Blutungen und Koliken und Purpura mit Albuminurie und Haematurie.

Die anaphylaktoide Purpura steht nach seiner Ansicht im Zusammenhang mit bekannten oder noch unerforschten infektiösen Zuständen; daher bestehen meist Allgemeinerscheinungen in Form von allgemeinem Unwohlsein, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit und Fieber, während der reine Morbus maculosus den Menschen aus völligem Wohlbefinden heraus befällt.

Das Hauptmerkmal der Glanzmannschen Purpura ist eine kaum von den normalen Werten abweichende Blutbeschaffenheit. Sowohl Blutungszeit wie Gerinnungszeit verhalten sich normal; der Blutkuchen zeigt normale Retraktion. Auch in der Plättchenzahl finden sich keine nennenswerten Veränderungen. Außer einer Neigung zur neutrophilen Leukozytose und Eosinophilie gegenüber einer Neigung zur Leukopenie und Lymphozytose beim Morbus Werlhof zeigt das morphologische Blutbild keine Abweichungen von der Norm.

Als Entstehungsursache sieht Glanzmann, ähnlich wie bei parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes, eine durch die Infektion bedingte Sensibilisierung an, welche den Organismus zu charakteristischen Symptomen veranlaßt. Das auf dieser Basis entstandene Anaphylatoxin ist imstande, außer anderen Symptomen auch Purpura zu erzeugen, und zwar infolge seiner lähmenden Wirkung auf das Kapillarsystem. Die dabei entstehende Blutdrucksenkung und Vasodilatation kann zum Flüssigkeitsaustritt und insofern auch zur Hautpurpura führen; neben diesen vasomotorischen Einflüssen durch anaphylaktoide Gifte werden bei diesen toxisch-infektiösen Formen auch noch andere vaskuläre Ursachen in Betracht gezogen werden müssen, und zwar Gefäßveränderungen embolischer, thrombotischer, entzündlicher oder degenerativer Natur, wobei es zur Entstehung rein örtlicher Krankheitsherde kommt, die die infektiöse Noxe direkt oder indirekt an Ort und Stelle verursacht hat.

Was die Blutplättchen in ihrer Beziehung zur Anaphylaxie betrifft, so wird nach neueren Untersuchungen angenommen, daß im anaphylaktischen Chok die Blutplättchen aus dem Kreislauf verschwinden. Nach v. Behring soll beim Zustandekommen des anaphylaktischen Vergiftungsprozeßes, insbesondere beim Choktod, eine Agglutination

der Plättchen von hervorragender Bedeutung sein, die besonders im Gehirn und in der Lunge zu kapillären Embolien und Thrombosen führt. Die Agglutination endet schließlich mit einer Thrombocytolyse, die die ursprüngliche Thrombozytenzahl um ein Vielfaches vermindert.

Eine besondere Gruppe, aber als zur anaphylaktoiden Purpura gehörend, bezeichnet Glanzmann als Thrombasthenie. Wie bei einer ererbten Krankheitsbereitschaft zu erwarten ist, handelt es sich hierbei nach Glanzmann zunächst um einen klinisch streng latenten Zustand. In der Mehrzahl der beobachteten Fällen zeigten sich auch erst im Spielalter die ersten Manifestationen. Er will den Ausdruck „hereditäre haemorrhagische Thrombasthenie" als eine Form der haemorrhagischen Diathese auf Grund einer Schwäche der Thrombinbildung aufgefaßt wissen, und zwar:

1) infolge Verminderung der Blutplättchenresistenz durch vererbte fehlerhafte Anlage, ähnlich wie die roten Blutkörperchen beim hereditären haemolytischen Ikterus;

2) infolge der ausbleibenden oder mangelhaften Abscheidung des Serums aus dem Blutkuchen (Mangel an Retraktozym);

3) infolge einer verminderten Fibrinbildung.

Kurz gesagt, die Thrombasthenie hat nach Glanzmann ihren Grund in einer vererbten Funktionsschwäche der blutbildenden Organe, insbesondere des Knochenmarks, in einer Myelasthenie.

Was die Tuberkulose betrifft, so betonen Bensaude und Rivet, daß die Koexistenz zwischen dieser und der Purpura zu häufig ist, als man nicht versucht sein sollte, einen näheren Zusammenhang zwischen den beiden Affektionen herzustellen. Entweder, sagen sie, erwirbt der Koch'sche Bazillus zeitweise bei akuter Propagation Haemorrhagien erzeugende Eigenschaften, oder aber diese sind die Folge sekundärer Infektionen.

In der neueren Literatur behandelt Wolf in einer Arbeit orthostatische Symptome bei Purpura mit Tuberkulose hereditär-belasteter Kinder. Es addieren sich hierbei nach seiner Ansicht offenbar zwei Faktoren; einmal die Gefäßschädigung, die für die anaphylaktoide Purpura als charakteristisch angenommen wird, und zweitens die Empfindlichkeit der Blutgefäße gegen Stauung, die, beurteilt nach der Häufigkeit des Vorkommens vom Rumpel-Leedeschen Phänomen, der Tuberkulose zukommt. Wolf erinnert weiterhin an die Beziehungen zwischen Purpura und Erythema nodosum und letzter Affektion und Tuberkulose.

Gossner sah einen Fall mit einseitiger Genitaltuberkulose und orthostatisch auftretender Purpura, die nach Kastration völlig verschwand. Moro fand in zwölf Fällen von Purpura rheumatica ohne Verdacht auf Tuberkulose in zehn Fällen positive Salbenreaktion, ähnlich wie bei Erythema nodosum. Mosny und Harvier beobachteten Purpura rheumatica bei einer beginnenden Tuberkulose und sahen bei jeder Tuberkulininjektion einen Schub von Purpura erscheinen.

Als Ursachen der haemorrhagischen Diathese bei Tuberkulose lassen Cohn und Litten die Schädigungen der Gefäßwände gelten und glauben an eine Veränderung der Blutzusammensetzung und an eine schädigende Wirkung von Toxinen, die bei plötzlich zerfallenden tuberkulösen Herden resorbiert werden; auch Wichelt schließt sich dieser letztgenannten Auffassung an. Bei einem Fall von Miliartuberkulose mit Beteiligung der Nebennieren vertritt auch Garin Giovanni die Ansicht, daß die Tuberkulo-Toxine die auslösende Ursache für die Purpura sind, wobei er in der Schädigung der Nebennieren als solcher einen wichtigen Faktor sieht.

Cannata dagegen wendet ein, daß lange nicht in allen Fällen von akuter miliarer Tuberkulose Purpura beobachtet werden. Vielmehr denkt er an funktionelle Organstörungen, insbesondere an die Nebennieren. Durch das Adrenalin der Nebennieren ist eine Regulierung des Gefäßtonus, ferner auch eine Neutralisation der im Organismus zirkulierenden Gifte bedingt. Eine Schädigung der Nebennieren ruft also eine Hypotonie und eine mangelhafte Neutralisation von Toxinen hervor, als deren Folge Purpura auftreten kann. Bemerkenswert für die Annnahme enger Beziehungen beider Erkrankungen sind jedoch die eingehenden Versuche von Fischl. Er injizierte bei einer tuberkulösen Patientin mit papulo-nekrotischen Tuberkuliden 0,2 ccm physiologische Na Cl in die Haut des Unterschenkels und rief dadurch eine Purpura hervor. Diese Purpuraflecken arteten später in papulo-nekrotische Tuberkuline aus, in denen sich mikroskopisch epitheliale Zellen und Langhans'sche Riesenzellen fanden.

Diesen eben angeführten Beobachtungen möchte ich eine weitere hinzufügen, über die Münch am klinischen Abend (24. 7. 25) der Schlesischen Gesellschaft für Vaterländische Kultur berichtet hat.

2. Beobachtung. O. Emma, 35 Jahre alt. In der Familie sind keine Lungenkrankheiten nachzuweisen. Patientin hatte November 1923 Lungenerscheinungen mit einer

Pleuritis sicca. Im Januar 1925 erkrankte sie abermals mit Husten und Auswurf. Im Februar 25 wurden zum ersten Male Tuberkelbazillen im Sputum nachgewiesen. Am 15. April 25 Aufnahme auf unserer Abteilung.

Befund: Schwächliche, grazile Frau in schlechtem Ernährungszustand. Mund, Rachen und Herz o. B.

Lungen: Rechts hinten bis über die Mitte der Scapula satte Dämpfung, vorn rechts bis zur zweiten Rippe ebenfalls. Links hinten oben bis zur Spina leichte Schallverkürzung. Rechte Seite schleppt beim Atmen nach. Auskultatorisch rechts im Bereich der Dämpfung bronchiales Atmen mit zahlreichen mittel- bis großblasigen Rasselgeräuschen, weiter unten zahlreich Giemen und Pfeifen. Links oben im Bereich der Schallverkürzung etwas verschärftes Atmen mit vereinzelt auftretenden klingenden Rasselgeräuschen, besonders nach Hustenstößen. Weiter unten ebenfalls wie rechts, nur weniger zahlreich Giemen und Pfeifen. Im Bereich der Lingula kleinblasige Rasselgeräusche. Im Sputum finden sich Tuberkelbazillen, keine elastischen Fasern. Intrakutantiter bis 1 : 10000 positiv.

17. 4. 25. Röntgenbefund (Dr. Schiller): Intensive Abdunklung des rechten Oberlappens mit grobstreifigen und mittelgroßfleckigen Verdichtungen. Im übrigen rechten Lungenfelde mäßig viel mittelgroßfleckige und streifige Verdichtungen. Rechter Hilus nicht verbreitert. In der Mitte der rechten Zwerchfellkuppe breite strangförmige Adhäsionen. Rechter Phrenikocostalwinkel hält sich nicht völlig auf. Im linken Spitzenfelde vereinzelte kleinfleckige Verdichtungen. Linker Hilus leicht verbreitert, enthält zahlreiche kleinfleckige, z. T. kalkdichte Verdichtungen; im linken Unterlappen neben dem Herzen verstärkte streifige Zeichnung. Linkes Zwerchfell gut beweglich.

27. 4. 25. Plötzlich auftretendes Bluthusten, der zunächst fälschlich als Haemoptoe gedeutet wird. Am nächsten Tage lassen starke Sugillationen in der Mundschleimhaut auf eine andere Ursache schließen. Besonders ist die Schleimhaut des Zahnfleisches der oberen Schneidezähne stark blutig imbibiert und aufgelockert.

29. 4. 25. Deutliches Auftreten von kleinsten Hautblutungen an den Extremitäten, vereinzelter am Stamm. Sofortige Haematombildung nach intravenösen Injektionen. Blutiger Urin, blutige Stühle (Teerstühle). Fieber schwankt stets zwischen 37 und 38,5 °.

Blutstatus am 19. 4. 25. Hgl. 57%; Erythrozyten 3680000; Leukozyten 11000!! (posthaemorrhagische Leukozytose);

Thrombozytenwerte fehlen leider, waren aber schätzungsweise nach Durchsicht der Präparate zur Leukocythendifferentialzählung normal. Senkungsreaktion nach Westergreen 115 mm. Neutro. II 2%; Neutro. III 20%; Neutro. IV 61%; Mono 5%; Eos. 2%; Lymph. 10%.

Blutstatus am 29. 4. 25. Hgl. 38%; Erythrozyten 3040000; Leukozyten 6100; Thrombozyten 24300; Senkungsreaktion 95 mm. Neutro. III 9%; Neutro. IV 65%; Lymph. 26%.

Im weiteren Verlaufe steigt der Haemoglobin-Gehalt bei Anwendung des Neisser'schen Arsenstoßes (bis 120 mgr. Acid. arsenicos. pro die) langsam wieder an und erreicht am 17. 5. 25 50%. Das rote Blutbild zeigt gute Regeneration, zahlreiche Normoblasten; das weiße Blutbild ist im wesentlichen unverändert. Die Blutungen sind vollständig verschwunden. Interessant ist das Verhalten der Thrombozyten

am 29. 4. 24300	am 22. 5. 106000
„ 6. 5. 69800	„ 1. 6. 112000
„ 13. 5. 50600	„ 11. 6. 226000
„ 16. 5. 64800	„ 22. 6. 462000.

Von Bedeutung besonders für die Pathogenese der Purpura ist der Lungenbefund. Ueber der rechten Spitze und infraclaviculär deutlich tympanitischer Schall, ebenso rechts hinten oben Wintrich-Gerhardtscher Schallwechsel. Auskultatorisch über dieser Stelle amphorisches Atmen mit grobblasigen Rasselgeräuschen. Im Auswurf Tbc +, Elast. Fasern +. Seitdem rascher Verfall der Patientin. Exitus letalis am 6. 7. 25. Sektion von den Angehörigen verboten.

Die Aetiologie der Purpura sehen wir in dem Lungenprozeß, in einer Einschmelzung des anfangs infiltrativ, käsigpneumonischen Krankheitsherdes. Dadurch Bildung einer großen Kaverne und Resorption der Tuberculotoxine, und zwar in diesem Falle so reichlich, daß es zur Anaphylaxie kommt und danach zur anaphylaktoiden Purpura nach Glanzmann.

Zum Schluß meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Ercklentz für die Anregung und Ueberlassung des Themas und Materials, sowie Herrn Oberarzt Dr. Steinbrinck für Förderung und Durchsicht der Arbeit meinen gehorsamsten Dank zu sagen.

Literatur.

1. Bizzozero. Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiol. 1882. Bd. 90.
2. Brieger. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 38.
3. Bauer. Münch. med. Wochenschr. 1902.
4. Brodfeld. Med. Klinik. 1913. Nr. 30.
5. Beneke. Fol. haematol. A. 21.
   — Therapie d. Gegenwart. 1917.
6. Bensaude u. Rivet. Presse. med. 1906.
7. Cannata. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 21.
8. Cori. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 94.
9. Citron u. Hirschfeld. Med. Klinik. 1925. Nr. 22.
10. Degkwitz. Inaugural-Diss. München 1919.
   — Fol. haematol. A. 25. 1920.
   — Fol. haematol. A. 23. 1920.
   — Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1920. Bd. 11.
11. Dünner. Berl. klin. Wochenschr. 1921.
12. Duke. Lancet. Bd. 206. Nr. 21.
13. Demmer. Fol. haematol. 1922. Bd. 27.
14. Engel. Archiv f. Chirurgie 1924. Bd. 129.
15. Ehrenberg. Dtsch. Med. Wochenschr. 1919.
16. Eppinger. Die hepatolienalen Erkrankungen.
17. Fonio. Schweiz. med. Wochenschr. 1923. Nr. 2; 3.
   – Korrespondenzblatt f. Schweiz. Aerzte. 1913.
   — Dtsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 44.
   — Dtsch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 16.
   — Zeitschr. f. klin. Med. 1920. Nr. 89.
18. Frank. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. innere Med. 1923. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 16. 17. 18.
   — Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 21. 37. 41.
   — Berl. klin. Wochenschr. 1917. S. 573.
   — Zeitschr. f. klin. Med. 1919. Nr. 88.
19. Fischl. Archiv f. Dermatol. u. Syphil. 1921. Bd. 13.
20. Garin Giovanni. Congreßbl. f. d. ges. Inn. Med. 1921.
21. Gorke. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 43.
22. Glanzmann. Jahrb. f. Kinderheilkunde 1916. 83; 84.
   — Jahrb. f. Kinderheilkunde 1918. 88.
23. Gossner. Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 11.
24. Henning. Dtsch. med. Wochenschr. 1924.
25. Herrmann. Inaugural-Diss. Breslau 1924.
26. Köhler. Zeitschr. f. Tuberkulose 1909.
27. Kaznelson. Zeitschr. f. klin. Med. 1919. 87; 88.
   — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1919. Nr. 128.
   — Dtsch. med. Wochenschr. 1918.
   — Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 16.
28. Klinger u. Herzfeld. Beitr. z. klin. Med. 1907. 107.
29. Koemecke. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 33.
30. Klinger. Zeitschr. f. klin. Med. 1918. 85.
   — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1919. 130.

31. Keissmann. Med. Klinik. 1921. Nr. 3.
32. Minkowski. Med. Klinik. 1919.
33. Morawitz. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1903. 79.
— Münch. med. Wochenschr. 1904.
— Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1903.
— Beitr. z. allgem. Pathol. u. path. Anatom. 1907.
— Med. Klinik. 1920.
— Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynaek. 1924. 87.
34. Naegeli. Diagnostik der Blutkrankheiten.
35. Opitz u. Silberberg. Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 32.
36. Pfeiffer. Zentralbl. f. Gynaekol. 1922. Nr. 44.
37. Pucholt. Dermat. Wochenschr. 1923. Nr. 9.
38. Pysckowski. Inaugural-Diss. Breslau 1919.
39. Peiser. Dermatol. Zeitschr. 1924. Nr. 41.
40. Rosenmann. Wiener Arch. f. innere Med. 1922. 4.
41. Rosenfeld. Congreßbl. f. d. ges. innere Med. 1921.
42. Roemisch. Münch. med. Wochenschr. 1902.
43. Scheby-Buch. Arch. f. klin. Med. 1874. 14.
44. Schmidt. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 30.
45. Schultz. Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12.
— Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 9.
— Med. Klinik. 1914. Nr. 49.
— Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 19.
— Fol. haematol. 9; 273.
— Fol. haematol. 10; 381.
46. Schinke. Zeitschr. f. Augenheilk. 1923. 49.
47. Sternberg. Dtsch. med. Wochenschr. 1923.
48. Steinbrinck. Zeitschr. f. klin. Med. 1922. 94.
49. Stuber. Biochem. Zeitschr. 1922.
— Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 49; 50.
50. Stahl. Zeitschr. f. klin. Med. 1923. 97.
— Virch. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 1921.
— Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1920.
51. Seeliger. Klin. Wochenschr. 1921. Nr. 17.
— Fol. haematol. 1923. 29.
52. Stephan. Berl. klin. Wochenschr. 1921.
53. Schilling. Fol. haematol. 1912. A. 14.
— Dtsch. med. Wochenschr. 1911.
— Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
54. Spitz. Berl. klin. Wochenschr. 1921.
55. Wiechel. Inaugural-Diss. Greifswald 1897.
56. Wolf. Arch. f. Kinderheilkunde 1908. 47.
57. Wright. Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1906.
— Fol. haematol. Ref. IX.
58. Wöhlisch. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 38.

Lebenslauf.

Josef, Franz, Maria Oles, katholischen Bekenntnisses, preußischer Staatsangehörigkeit, wurde am 3. Dezember 1898 zu Königshütte O/S. geboren. Zunächst besuchte ich vier Jahre lang die dortige Volksschule, darauf vom elften Lebensjahre ab das Gymnasium zu Königshütte bis Weihnachten 1916. Am 16. November 1916 trat ich in den Heeresdienst ein und wurde am 19. Januar 1919 als Vizewachtmeister und Offiziers-Aspirant entlassen.

April 1919 bestand ich am Gymnasium in Kattowitz meine Abiturientenprüfung. Zu Beginn des Sommersemesters 1919 ließ ich mich als Student der Medizin an der Universität zu Breslau immatriculieren. Das medizinische Vorexamen legte ich daselbst im Wintersemester 1920/21 ab. Im Sommersemester 1922 studierte ich in Freiburg i. Brsg. Am 10. Januar 1924 beendete ich das medizinische Staatsexamen an der Universität zu Breslau.

Seit der Zeit bin ich als Med.-Prakt. und vom 21. August 1924 als Volontärarzt an der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Allerheiligen zu Breslau (Primärarzt Prof. Dr. Ercklentz) tätig.